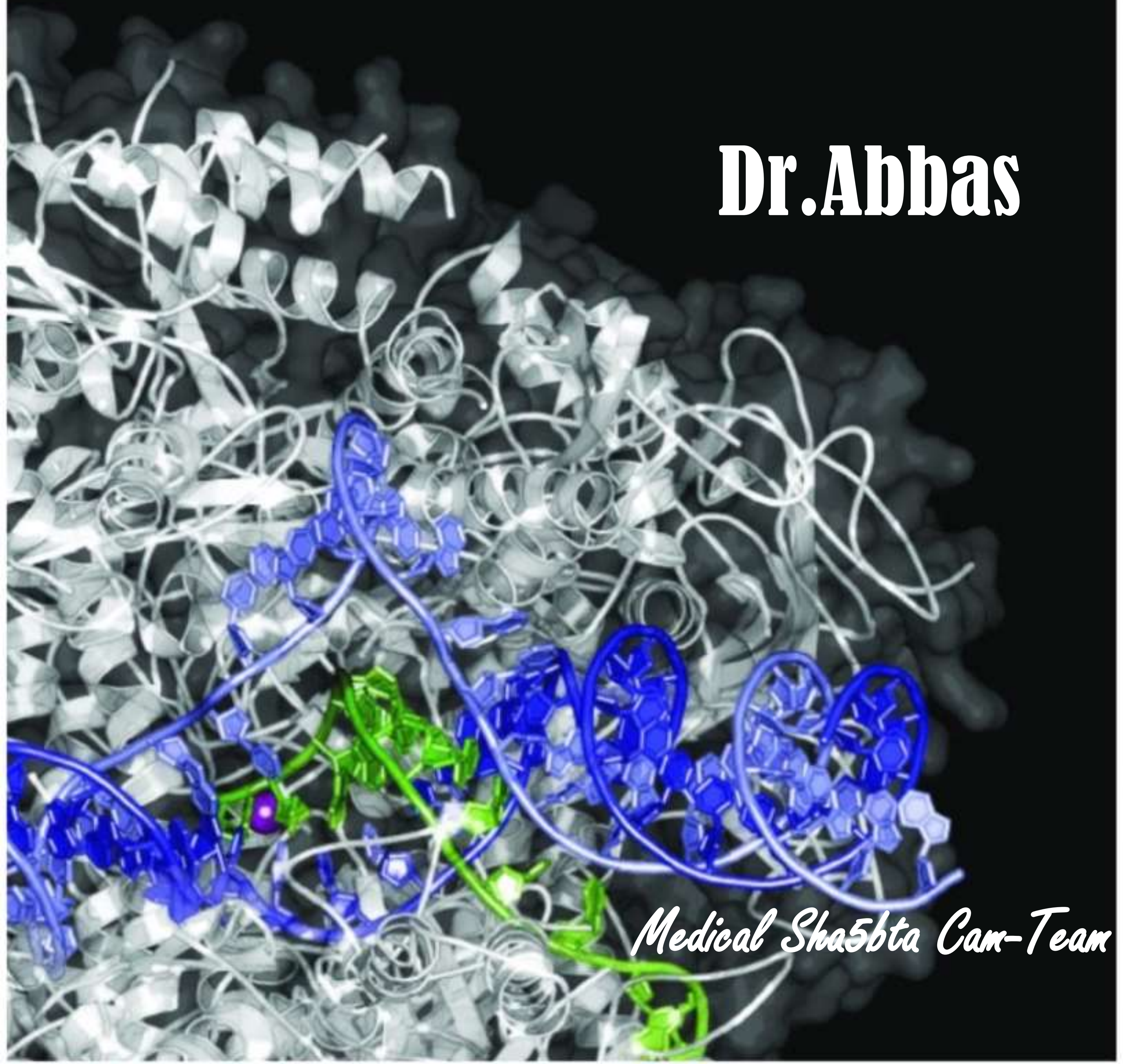
Amino Acid Metabolism

Medical Biochemistry 2nd Year



Dr.Abbas

Medical Sha5bta Cam-Team

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

بسم الله الرحمن الرحيم

Chapter: Amino Acid Metabolism – Record Number: 2

هنتكلم عن ال ٢٠ امينو اســـيد للي داخلين في تركيب البروتين بأربع عناوين ثابتة :-

١-هنقول مين Essential , semi or non essential

زودنا كده جروب كمان non-essential بشروط

و لو كـان الامينو اســـيـد essential هحط fullstop خلاص لا يتم تصـنيعه داخل الجسـم و لو كان semi or non اقول بيتصـنع ازاي داخل الجسم.

٢-هقول الامينو اسـيد glucogenic or ketogenic or mixed و ليه و ازاي.

Gluco ليه: بيدي pyruvate و قول ازاي.

Keto ليه: بيدي acetyl-CoA و قول ازاي.

٣-Imoortance: و اول واحـدة تنفع ليهم كلهم هي: enter in structure of protein

و لو الامينو اسيد Acidic هقول Gives ptn negative charges.

و لو الامينواسيد basic هقول Gives ptn positive charges

و كمان في وظايف تصلح للامينو اسيد نفسه.

٤-metabolic disorders اللي مرتبطة بالامينو اسيد ده.

طبقنا الكلام ده على اول امينو اسيد اللي هو ال glycine

Glycine : $CH_2NH_2\text{-}COOH$

قولنا ال formula مش مطلوبة

و انا بشرح عشان افهم، كمان بستنتج منها كام معلومة:

بصيت لقيت ال glycine فيه كربونتين ، بالتالي ال keto acid بتاعه هيبقى فيه كربونتين و اسمه GlyOxylate …

طب نطبق بقى :

ده essential ولا semi ولا non ؟ ده non-essential

بيتصنع ازي؟؟

ب ٣ طرق:

-اول و اهم طريقة يصنعه من ال serine بانزيم اسمه :

Serine hydroxyl methyl transferase بيدخل THF (FH_4)و بيطلع مية و $THF+CH_2$ ($CH_2=FH_4$) و احول سيرين ل جلايسين ، و الانزيم ده reversible و محتاج TLP

-الطريقة التانية by transamination of GlyOxylate .

-الطريقة التالتة by reversal of glycine cleavage system.

و دي الطرق اللي بصنع بيها ال Glycine

-طيب النقطة التانية: هو Gluco ولا keto ولا mixed؟

هو glucogenic AA.

ليه؟؟ عشان بيدي pyruvate

ازاي؟؟ قالك اصل ال glycine بيدي serine و بال reversal بتاع ال Serine hydroxyl methyl transferaseو ال serine بقى هو اللي بيدي pyruvate بانزيم اسمه Serine dehydratase

و لسؤال ده بييجي explain why

لقينا كمان ن في انزيم مهم بيعمل catabolism لل glycine

هذا الانزيم يسمى Glycine oxidase ، بيعمل ايه؟؟

قالك بيعمل oxidative deamination لل glycine :

بيدخل FAD و يطلع $FADH_2$ ، و يحول ال glycine اللي اسمه α-amino acetic الى α-imino acetic

عندك في ال imino قاعدة: دخل H_2O و طلع NH_3

و يديني ال α-keto acid اللي اسمها GlyOxylate

يهمني اوي ال fate بتاع ال GlyOxylate : قولنا ممكن تمشي في سكتين شرعيتين ، و لو اتقفلوا تمشي في سكة غير شرعية.

اول سكة شرعية اسمها Transamination و ترجع Glycine

السكة التانية : Oxidative Decarboxylation : يدخل O و يطلع CO_2 و يديني Formate

و دي على ال THF تعمل Formyl-THF و اتفقنا انه في صورة one carbon unit.

و لو حصل مشكلة في السكتين دول؛ هنمشي في السكة الغير شرعية ؛ و هي سكة ال oxidation

و تدي oxalate اللي بتتحد مع الكالسيوم و تدي Ca^{+2}Oxalate و هنعرف لنهاردة ان دي ممكن تعمل Renal stones في الكلى.

-انتقلنا للنقطة التالتة و هي ال glycine importance

و هنقول طبعا النقطة بتاعة enter in ptn structure

و اشهر بروتين فيه glycine هو ال collagen

و كمان مهم لتصنيع مركبات بحروف كلمة SCHGB/PGD

الS: لتصنيع ال Serine عنطريق reversal of Serine hydroxyl methyl transferase

الc: مهم لتصنيع creatine: هتلاقي في الكتاب يقولك مع ال arginine بيزيد مش عارف ايه ... كله قدام.

الH: مهم لتصنيع ال Heme و كل ده قدام بالتفصيل،اعرف بس الاسم.

الG: مهم لتصنيع ال glutathione : (Glutamate-Cysteine-Glycine)

الB:مهم لتصنيع ال Bile salts و تفقنا مع بعض ان ال bile salts بتتعمل ب conjugation of bile acids either with Glycine OR Tourine

وقولنا مين اكتر؟؟ Glycine ،٨٠% من ال bile salts بتتعمل من ال Glycine، و ٢٠% بس من ال Tourine.

الP: تصنيع ال purineو قولت ده بيدي C4,5 و N7

و اتفقنا انه بيدخل بكل ما أوتي من قوة في تصنيع ال purines:

هو بيتكون من كربونتين و نيتروجينة و بيدخل بيهم في تصنيع ال purines، و كمان في الصورة اللي اسمها Formyl-THF بيدي

C8,C2 في ال purines. لو الكلام ده صعب عليك تحفظه فاحنا هندرس شابتر قدام اسمه purine metabolism.

ال G:تصنيع ال Glycine betaine اللي اسمه Trimethyl glycine و تعرف عنه كلمة عشان ال MCQ: ال choline بيشيل منه هيدروجين بانزيم اسمه choline dehydrogenase و بيديني حاجة اسمها Betaine aldehyde

و احنا متفقين Betaine معناها trimethyl.

يقولك لو دخلت O على ال Betaine aldehyde يديني Glycine betaine ، و ده وظيفته انه methyl donor في جسمي

فلو اخدت methyl يتحول ل Dimethyl glycine

و ال reaction بتاع تصنيع ال glycine betaine مش مهم.

ال D :مهم لل detoxification يعني لازالة السموم

خدنا تفاعل في ال detoxification: فاكرين لما كنا بنعالج ال hyperammonemia باننا ندي Na^+Benzoate عشان بيدي الجسم حاجة اسمها Penzoyl CoA و دي بت bind مع ال glycine و تدي حاجة اسمها uric acid و ده بينزل في ال urine وبالتالي وفرت امونيا كانت هتطلع في جسمي من ال glycine،و التفاعل ده على حسب انا عاوز اعمل من وراه ايه:

لو انا عاوز اعمل treatment لل hyperammonemia اروح مدي العيان Na^+Penzoat و كده هنزل ال glycine في ال urine،

طب لو واحد خده كتير و ده موجود في كل الموادالحافظة و تخيل معايا واحد جاله حالة تسمم بسببه و انا حبيت اعالجه فاديله glycine يشبك مع ال Penzoel-CoA يعمل uric acidو ينزل في ال urine.

انا عايز اقول ان التفاعل هو هو، بس بيختلف الغرض من التفاعل.

ده اللي احنا قلناه المرة اللي فاتت.

النهاردة بقى هنكمل خر نقطة في الGlycine و هي ال metabolic disorders

و خلوا بالكو بقى ان ال ptm metabolism مليان disorders و عليها cases غاية في الاهمية في الامتحان، و لازم تتعودوا ان final سنة تانية لازم يكون فيها cases من ٢-٤ cases ع الاقل، و ساعات الامتحان يبقى فيه ٤ cases كل واحدة عليها ١٠ او ٧ درجات، و اي ورقة صفرا احفظها زي اسمك.

و نبدأ اول disease مرتبط بال metabolism of glycine اسمه:

Primary hyperoxaluria و ده اهمهم.

احنا خدنا زمان في الdiseases كلمة essential و انا قلتلك كلمة essential قبل اي مرض معناها: of unknown reason

و كمان كلمة primary قبل اي مرض يعني سببه غير معروف.

ف primary hyperoxalouria يعني في oxalate بتنزل في ال urine كتير و انا مش عارف سببها ايه.

طب ايه بقى!!

قالك سببها block في الانزيمات اللي بتعمل transamination او oxidative decarboxylation

دايما في ال MCQ بيقولك block of enzymes of transamination &oxidative decarboxylation of glycine

و دي طبعا غلط لانه GlyOxylate مش glycine فخلي بالك.

طيب يا جماعة لو السكة بتعة ال transamination وقفت و سكة ال oxidative decarboxylation وقفت

تضطر ال GlyOxylate تمشي في السكة الغير شرعية اللي هي سكة ال oxidation و تديني oxalate اللي بتعمل مع الكالسيوم Ca^{++}Oxalate، اللي بيتجمع و يعمل حصوات في الكلى (Renal stones)

و ده اول مرض خدناه الترم التاني بيعمل renal stones و في امراض كتير اوي هناخدها بتعمل renal stones.

اول ما اقولك renal stone تقولي الكام كلمة دول type, shape, treatment

نوعها oxalate stone

شكلها: envelope shape لو بصيت تحت الميكروسكوب في عينة ال urine هلاقيها شكل الظرف.

العلاج: علاج اي renal stone ثابت:

1-plenty of fluids

يعني يشرب سوايل كتير،فالاملاح دي لو موجودة في كمية قليلة من ال liquid تعمل حصوات، لكن لما تبقى كمية كبيرة من ال liquid الاملاح هتبقى دايبة اكتر و تنزل في ال urine من غير حصوات.

2-alkalinization of urine

خلي بالك هو مش كاتبها عندك في الكتاب هنا بس كاتبها بعدين فاحنا هنعرفها من دلوقتي و اكتبها عندك عشان تذاكرها من هنا.

و ليه بنعمل كده؟ هقولك كلمة من سنة اولى يا رب تفتكرها:

فاكر لما قلتلك ان جسمك يا دكتور بيطلع احماض (amino acids)

فمعظم الاملاح اللي بعملها excretion هي salts احماض

و بيقولك هنا oxalate stone جاية من oxalic acid

Urate stone جاية من uric acid

Carbonate stone جاية من carbonic acid

فمعظم الاملاح اللي بتعمل حصوات جاية من احماض

طب هو الحمض لما ييجي يدوب يدوب في حمض زيه ولا alkaline؟ هيدوب في alkaline طبعا

فانا بعمل alkalinization لل urineعشان الاملاح اللي اصلها احماض تبقى دايبة كويس و تنزل في ال yrine من غير ما تعمل stones.

طب ازاي اخلي الurine يبقى alkaline؟؟

فوار يا جماعة ، الفوار ده عبارة عن مادة مش بيحصلها metabolism في جسمي ، فزي ما هاخدها زي ما هتنزل في الurine، فاديله فوار alkaline ينزل في ال urine و يخليه alkaline، و بالتالي الاملاح ماتترسبش و ماتعملش حصوات.

زمان مكانوش عارفين ال cause فسموه primary، بعد كده عرفنا ال cause و ماغيرناش الاسم.

المرض التاني المرتبط بالglycine metabolism يعمل حاجة اسمها Hyperglycinemia، يعني glycine زايد في الدم.

انا مش مذاكر ولا كلمة و هقول كل حاجة ... ركز معايا:

هو الglycine زايد في الدم، فكر معايا :ايه اللي يخليه يزيد في الدم؟؟ مابكسروش

طب ايه اهم طريقة اكسر بيها ال glycine؟

Glycine cleavage system. فلو باظ مش هعرف كسر ال glycine و بالتالي يزيد في الدم.

ضد القاعدة دي: معظم ال AA لما تزيد في الدم تعمل mental retardation

ليه بقى؟؟ بص معايا :-

الbrain لازم يعمل uptake لل AA بمعدلات ثابتة.

هو عايز كام واحد مهمين جد بالنسبة له (tyrosin, phenylalanine,…)

اللي هي الحاجات بتاعة ال neurotransmitters، فقالك لو ال AA زايد اوي في الدم؛ الbrain يروح واخد ال AA ده بكمية كبيرة فياثر ع ال uptake of other amino acids.

يعني الglycine زاد ؛فخدته بكمية كبيرة و بالتالي هاخد باقي ال AAs بكمية اقل فيحصل mental retardation.

وزود كمان الglycine ده معروف عنه من الفسيولوجي انه inhibitory neurotransmitters يعني لو زاد في الدم يحصل inhibition of neuroT. و برده يحصل mental retardation

يبقى ال mental retardation ليه سببين :-

-سبب general : و هو ان لو اي امينو اسيد زاد في الدم هياثر على ال uptake of other AAs.

-لكن هو كمان inhibitory neurotransmitter.

هقول معلومة لل oral و لاوائل الكلية :-

جنب كلمة hyperglycinemia اكتب (non-ketotic) (يعني مش معاه زيادة في ال ketone bodies)

و طالما قلت كده يبقى اكيد في واحد ketotic.

طيب تالت مرض برده hyper بس hyperglycinuria

Heyper يعني كتير و glycine يعني ال glycine و uria يعني urine و بالتالي معناه ان في glycineكتير بينزل في ال urine.

طب فكر معايا لييه؟؟

هو ال glycine ده مش امينو اسيد؟ طب المفروض ينزل في ال urine ولا اعمله reabsorption؟؟

Reabsorption، طب ايه اللي خلاه ينزل في ال urine؟

مش عارف اعمله reabsorption، يبقى المرض نتيجة defect in renaltubular reabsorption of glycine

و بالتالي ال glycine بينزل في ال urine.

طب ما ينزل في الurine، هاكل غيره ولا يهمني، لكن المشكلة ان ال glycine اللي عمال ينزل في الurine ده ممكن يحصله encyto- oxidation، يعني يحصله oxidation جوه ال kidney و يدي GlyOxylate و اضيفلها O كمان و تدي oxalate و يزيد ال oxalate جوا الكلية و تشبك مع الكاسيوم و تعمل Ca^{++}Oxalate

stones مالية ال renal pelvis، و اسميها Tubular-nephro calcinosis

يعني في stones سدت ال renal pelvis و لكن without hyperoxaluria

يبقى في primary hyperoxaluria stones صغيرة و كمان معاها oxalate نازل في الurine كتير، لكن هنا في ال hyperglycinuria يقولك انا مش عارف اعمل reabsorption و ال glycine كله بينزل في ال urine و هو نازل بيتأكسد في مكانه و يدي oxalate، و ال oxalate اللي اتكونت مابتنزلش في ال urine، بتشبك مع الكالسيوم و تعمل Ca^{++}Oxalate و تتجمع و تعمل stones كبيرة مالية ال renal pelvis و دي اسمها nephrocalcinosis من غير hyperoxaluria.

تاني AA علينا هو ال alanine

انا متعود ارسملك ال structure و انت كمان ارسمه جنب ال AA عشان تبقى عارف ده عبارة عن ايه :-



CH_3-$CHNH_2$-COOH

و خلي بالك الamino group شابكة في ال α carbon

فاسمه α-amino propionic

في واحد كده هجيب سيرته خلال المنهج اسمه : β-Alanine

الامينو جروب فيه β carbon ، و ده لا يدخل في تركيب البروتين.

نبدأ مع بعض :-

ال Alanine ده Essential or non؟؟

ده Non-essential

و لازم اقولك بيتصنع ازاي؟ بيتصنع بتفاعل خدناه :-

Transamination by ALT

كنت بجيبAlanine و افاعله مع : α-KetoGlutarate

و الα-KG كان بيدي glutamate

و ال alanine بيدي pyruvate

و كان reversible و محتاج coenzyme اسمه PLP

و عكس ال ALT يروح جايب ال pyruvate و glutamate و يطلع Alanine/ α-KG

و بييجي برده من ال catabolism of tryptophane (MCQ)

و المصدر الاهم : transamination

الكلمة التانية : هو gluco or keto : هو glucogenic

ليه؟؟ as it gives pyruvate

ازاي؟؟ by ALT

النقطة التالتة importance :-

(تنفع لاي امينو اسيد) Enters in structure of PTN

الاهمية التانية Glucose-Alanine cycle و دي جت سيرتها مرتين في المنهج:

مرة في الترم الاول في ال gluconeogenisis

و مرة في الترم ده : Removal of NH_3 from muscles.

ندخل على ال serine:-


$CH_2OH\text{-}CHNH_2\text{-}COOH$

α-amino,β-hydroxy propionic acid

هو فيه ٣ كربونات ؛ يبقى ال α-keto acid بتاعه هو ال pyruvate

اول حاجة هو non-essential AA

بيتصنع ازاي؟؟

1) from glycine by reversal of hydroxyl methyl transferase

عشان ماشي بالعكس مش السكة الرئيسية.

2) 3-phosphoglycerate (intermediate of glycolysis)


$COOH\text{-}CHOH\text{-}CH_2OH$

ده اسمه glycerate ، و لو جيت في رقم ٣ و شبكت فوسفات بدل ال H : كده هيبقى

3-phosphoglycerat : $COOH-CHOH-CH_2O-P$

اول خطوة بال dehydrogenase : اقوم مدخل NAD^+

و مطلع $NADH,H^+$

ال CHOH في رقم ٢ هنشيل منها2H و يتبقى C=O

لو انا عندي ال pyruvate

(formula)

و شلت H من رقم ٣ و حطيت OH

يبقى اسمه Hydroxypyruvate

طب لو شلت H من ال Hydroxypyruvate و حطيت phosphate ؛ هيبقى اسمه :-

3-phosphohydroxypyruvate (formula)

هعمل لل 3-posphohydroxypyruvate (α-keto acid)

هعمله transamination

و هخلي ال Glutamate يطلع α-KG

و مكان ال ketone group هحط Amino group

هيبقى بالشكل ده :-


$COOH\text{-}CHNH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}P$

و لو serine : glucogenic عشان بال serine dehydratase يديني ال α-keto acid بتاعه

في الاول هدي ال imino و بعدين ادخل H_2O و اطلع NH_3 و ادي pyruvate.

ندخل على النقطة التالتة و دي written مهم جدا في الامتحان :

Importance of serine :-

١+٦ ، و هنقسمهم ٢x٣

2- amino acid :-

Glycine: by hydroxymethyl transferase.

Cycteine: gives only the carbon skeleton.

(لكن ال SH group ليها مصدر تاني)

2- binding :-

CHO : واعملGlycoprotein or Proteoglycan.

Phosphate : عشان فيهOH

و يعمل phosphoprotein ، و ده مهم لحاجة اسمها

Covalent modifications :-

Activation and inhibition by phospho- and dephosphorylation.

لو شبكت CHO في ال OH بتاعة ال serine يبقى Glycoprotein اسمه O-linked.

لكن لو ال Glycoprotein ده N-linked يبقى شابك مع ال imino group of asparagine.

جميع ال sphingolipids لازم تتصـنع من ال ceramide اللي جاي من ال serine مع palmitoyl CoA.

-ال pospholipids :-

Formula و معادلة و ليلة كبيرة اوي سعادتك :D

لو عملت لل serine ده decarboxylation

ال COO تطلع في صورة CO_2

و ال H هتدخل على ال CH اللي تحته: CH_2

ال decarboxylation بتاع اي امينو اســـيد بتدي حاجة اســمـها primary amines.

ال serine هيدي ethanolamine اللي هعمله trimethylation

هدخل 3 SAM و اطلع 3 SAH و يبقى اسمه choline

Formula :D

طب دول ال ٦ : ٢x٣

ايه ال ١ بقى؟؟

ال β-carbon بتاعة ال serine مصدر لل one carbon unit عشان بتدي methyl THF

و ال α-carbon بتاعة ال glycine مصدر لل one carbon unit.

ندخل على ال therionine


CH_3-CHOH-$CHNH_2$-COOH

α-amino, β-hydroxy butyric acid.

طالما هو 4 carbons يبقى ال α-ketoacid بتاعه 4 carbons برده : α-keyobutyric acid.

اول كلمة عنه انه essential و مابيتصنعش في الجسم.

الكلمة التانية : Glucogenic

ليه؟ و ازاي؟

كان في method لل transamination specific to hydroxyl AA كان اسمها dehydratase

ده بيشيل مية H_2O و يحوله لل iminoacid :-

α –ketobutyrate

هدخل على ال imino : H_2O و اطلع NH_3 و يديني α-ketobutyrate.

اي α-ketoacid في الجسم ممكن اعمله : oxidative decarboxylation

و دايما بينتج .Acyl-CoA اقل بكربونة.

فالpyruvate فيه ٣ كربونات ؛ يطلع.Acyl0CoA فيه كربونتين.

فال α-ketobutyrate (4carbons) هيعمل propionyl-CoA. (3 carbons)

و التفاعل دايما irreversible.

و بيحتاج 5 coenzymes :-

NAD^+, FAD^+, CoA-SH, TPP, lipoate





ال propionyl CoA. بانزيم اسمه carboxylase و ده بيحتج Biotin, Mn^+

بيدي .methyl malonyl-CoA و ده ب isomerase يدي succinyl-CoA.

و دي intermediate في ال TCA.

لازم عشان المركب يبقى glucogenic و يدي جلوكوز ينطبق عليه شرط من ٣

١- يدي pyruvate.
٢- يدي oxaloacetate.
٣- يدي intermediate of glycolysis or TCA cylcel.

ندخل على ال importance:-

زي اي AA يدخل في structure of ptns.

و بما ان فيه OH؛ يبقى :-

-Can bind P (phosphate) and gives phospoprotein. (covalent modification)

-Can bind CHO and gives glycoproteinns.

ندخل على مجموعة من ال AA غاية في الاهمية :

Valine- leucine- isoleucine

و التلاتة branched chain

ال valine : glucogenic

Leucine : ketogenic

mixed : Isoleucine

التلاتة فيهم امينو جروب يبقى اقدر اعملهم Transamination و يديني α-ketoacid

بس بما نهم branched يبقى هيدوني branched chain α- ketoacid

و زي اي α-keto ممكن اعملهم oxidative decarboxylation بانزيم اسمه Branched chain α-keto acid dehydrogenase

و يديني ال .acyl-CoA ؛ بحيث :-

ال valine ←propionyl CoA. ←succinyl CoA.

leucine←HMG-CoA. ← Acetyl-CoA+acetoacetate (ketone bodies)

isoleucine :-

succinyl-CoA. ← glucose

acetyl-CoA. ← Ketone bodies

Maple syrape disease :-

مرض لا و لم و لن يخلو منه امتحان.

ده genetic diseas و ال cause :

Defect in branched chain α-keto acid dehydrogenase.

و القاعدة بتقول اي انزيم يقل ؛ اللي قبله يزيد ، و اللي بعده يقل.

يعني ال branched chain α-keto acid هيزيد ؛ فيحصل ketoacidosis

و تنزل في ال urine و تديه ريحة زي السكر المحروق (maple syrape)

كمان العيان ده هيبقى عنده :-

lethargy : دايخ، مش فايق.

Stupor : مش فايق.

Neuron motor hyperactivity و ممكن تكون في صورة tremors يعني رعشة الاطراف ، و ممكن يبقى في صورة Convulsions.

و كمان عنده mental retardation.

و المرض ده معاه ketotic hyperglycemia

و هعالجه ب branched chain amino acids قليلة في ال diet.

بيس يا دكاترة ☺